

# Kolmoishermosärky MS-taudissa

Oskari Hekali

Lääketieteen kandidaatti

Helsinki 26.2.2019, Tutkielma

Ohjaajat: Sari Atula, Tiina Sairanen

Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen Tiedekunta

[oskari.hekali@helsinki.fi](mailto:oskari.hekali@helsinki.fi)

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty <b>Lääketieteellinen Tiedekunta</b>		Laitos/Institution– Department	
Tekijä/Författare – Author <b>Oskari Hekali</b>			
Työn nimi / Arbetets titel – Title <b>Kolmoishermosärky MS-taudissa</b>			
Oppiaine / Läroämne – Subject <b>Lääketiede</b>			
Työn laji/Arbetets art – Level <b>Tutkielma</b>	Aika/Datum – Month and year <b>3/2019</b>	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages <b>10</b>	
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Kolmoishermosärky eli trigeminusneuralgian yleisyyttä MS-tautia sairastavilla ei ole kuvattu suomalaisessa aineistossa ja kansainvälisetkin tutkimukset on pääosin tehty pienissä potilasjoukoissa. Tämän vuoksi tutkimme MS- taudin ja kolmoishermosärkyä yleisyyttä HUS-alueella. Jos MS-potilaalle oli tehty pään magneettikuvaukset (MK) lähivuosina kolmoishermosärky alkamisen jälkeen, analysoimme ne löytääksemme mahdolliset MS-plakit, jotka voisivat olla aiheuttamassa kolmoishermosärkyä. Tutkimus pohjautuu MS -rekisteriin (neurorekisteri.fi), johon kerätään kaikki suomen MS-potilaat. Analysoimme kaikki HYKS neurologian poliklinikoilla (Meilahti, Jorvi, Peijas) käyneet MS-tautia sairastavien potilaiden tiedot. Keräysvaiheessa sairaskertomukset käytiin tarkasti läpi ja löysimme potilaat, joilla oli diagnoosina kolmoishermosärky tai siihen sopiva oire. Vertailujoukkona oli HYKS alueen kolmoishermosärkyä sairastavat muut potilaat.</p> <p>Kolmoishermosärkyä ilmaantuvuus MS -tautia sairastavilla potilailla oli 149/ 100 000 henkilövuotta (95 % LV 108-190/100 000 henkilövuotta). HYKS- alueella seuranta-aikana kolmoishermosärkyä ilmaantuvuus oli muutoin 9,9/100 000 henkilövuotta (95 % LV 9,5-10,3/100 000 henkilövuotta.)</p> <p>Aineistosta löytyi yhteensä viisikymmentäviisi potilasta joilla oli MS tauti sekä kolmoishermosärky. Neljästäkymmenestäyhdestä potilaasta oli käytettävissä aivojen MK, joista enemmistöllä eli 24:llä (59 %) todettiin MS-tautiin sopiva tulehduspesäke trigeminustumakeseudussa. Potilaista 17:lla (71 %:lla) muutos oli MK:ssa samalla puolella kuin kolmoishermosärkyoireet. Heillä tämä vahvisti ajatusta demyelinaatiomuutoksista kolmoishermosärkyä aiheuttajana. Vaikka potilas sairastaisi MS tautia on syytä pitää mielessä myös kolmoishermosärkyä muut syyt.</p> <p>188 sanaa</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords <b>Trigeminal Neuralgia, Multiple Sclerosis, Magnetic Resonance Imaging</b>			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			

Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information

## Sisällysluettelo

1	Johdanto .....	1
	1.1 MS-tauti .....	1
	1.2 Kolmoishermosärky .....	2
	1.3 MS taudin ja kolmoishermosärlyn historiaa .....	2
2	Potilaat ja menetelmät .....	3
3	Tulokset .....	4
	3.1 Kolmoishermosärlyn ilmaantuvuus .....	5
	3.2 Ikä diagnoosihetkellä ja seuranta-ajat .....	5
	3.3 Magneettikuvaukset .....	5
4	Lääkitykset ja toimenpiteet .....	6
	4.1 Ms-taudin lääkkeet .....	6
	4.2 Lääkitys kolmoishermosärkyyn ja toimenpiteet .....	6
5	Johtopäätökset .....	7
	Viitteet .....	8

# 1 Johdanto

Kolmoishermosäryn eli trigeminusneuralgian yleisyys MS-tautia sairastavilla potilailla verrattuna normaaliväestöön on ollut jo pitkään tiedossa, kuitenkin aiheesta on tehty melko vähän tutkimusta pienissä aineistoissa. Halusimme tutkia MS- taudin ja kolmoishermosäryn yleisyyttä HUS-alueella. Lisäksi katsomme potilaista otetut pään magneettikuvaukset löytääksemme mahdolliset MS-plakit, jotka voisivat olla aiheuttamassa kolmoishermosäryn yleisyyttä MS tautia sairastavilla verrattuna normaaliväestöön.

## 1.1 MS-tauti

MS-tauti on nuorten aikuisten yleisin krooninen neurologinen invaliditeettia aiheuttava sairaus. Suomessa sen yleisyys on toistaiseksi tuntemattomasta syystä maailman korkeimpia, jopa 280/100000(1). MS- taudissa aivoihin kertyvät valkean aineen tulehdukselliset demyelinaatioplakit aiheuttavat taudin oireet. Taudista aiheutuvat oireet vaihtelevat, koska valkean aineen tulehdusplakit voivat syntyä minne tahansa keskushermostossa. Aaltomaiseen taudinkuvaan kuuluvat jopa useiden viikkojen mittaiset inflammaatio- eli tulehdusprosessista aiheutuvat pahenemisvaiheet, jonka jälkeen oireet helpottavat. Pahenemisvaiheiden välissä voi olla kuukausia tai jopa vuosia. On mahdollista, että oireisto ei pahenemisvaiheen jälkeen palaudu täysiin vaan pahenemisvaiheesta jää jäännösoiretta. Primaaristi progressiivisessa taudinkuvassa ei ole erillisiä selkeitä pahenemisvaiheita, vaan oireisto etenee jatkuvasti. Aivohermo-oireista yleisin on optikusneuriitti eli näköhermon tulehdus, joka on ensioire viidenneksellä potilaista(2). Lisäksi monilla potilailla esiintyy erilaisia ihon tuntohäiriöitä, huimausta, kaksoiskuvia, dysarthriaa ja väsymystä. Lisäksi äkillinen kuulonmenetys (3) sekä trigeminusneuralgia (jatkossa TN) on myös mahdollinen MS-taudin oire.

## 1.2 Kolmoishermosärky

MS-plakin sijaitessa trigeminustumakkeen läheisyydessä aivorungossa voi se aiheuttaa kolmoishermosäryn. Kolmoishermosäryn diagnoosi on kliininen. Tuikkiva, lyhytaikainen sähköiskumainen kipu esiintyy yhdellä tai usealla trigeminushaaran alueella. TN voi provosoitua mekaanisesta ärsytyksestä, esim. syömisestä, hampaiden harjaamisesta tai tuulesta. TN voidaan kansainvälisen päänsärkyjärjestön suosituksen mukaan jaotella klassiseksi, symptomaattiseksi ja idiopaattiseksi (4). Symptomaattisessa kolmoishermosäryssä oireen aiheuttaa esim. tuumori, amyloidoosi, tulehdus tai MS-plakki. Klassisen kolmoishermosäryn aiheuttaa verisuoni, joka painaa trigeminushermoa aiheuttaen tähän morfologisen muutoksen, pelkkä verisuonen kosketus hermoon ilman rakenteellista muutosta ei riitä. Idiopaattisessa kolmoishermosäryssä taustalta ei löydy hermon sähköisen toiminnan häiriötä tai anatomista syytä.

Kolmoishermosärky on naisilla yleisempi kuin miehillä suhteessa noin 1,5:1(5). Yleensä kolmoishermosäryn oireet ilmaantuvat noin 50-vuotiaana(6).

## 1.3 MS taudin ja kolmoishermosäryn historiaa

Ensimmäinen kirjallisuudessa raportoitu tapaus MS-taudista ja kolmoishermosärystä on vuodelta 1905 (7). 1950-luvun jälkeen on julkaistu useita tapauselostuksia (8, 9). Vuonna 1979 elektronimikroskoopilla nähtiin trigeminushermojuuren myeliinissä MS-taudin aiheuttama plakki (10). Patologisessa tutkimuksessa vuonna 2001 tutkittiin leikkauspreparaatteja kuudelta sekä MS-tautia sekä kolmoishermosärkyä sairastavalta potilaalta (11). Leikkauspreparaatit saatiin trigeminushermojuuren poistoleikkauksessa (rhizotomy), preparaatteja tarkasteltiin elektronimikroskoopilla ja kaikissa nähtiin proksimaalisen osan demyelinaatiota, gliosia eli hermosolujen korvautumista tukisolulla sekä inflammaatiota. Lisäksi näytteissä näkyi aksonirykelmiä, joiden ympäriltä puuttuivat suojaavat tuki- eli gliasolut. Tällaisia rykelmiä on nähty myös vaskulaarisen kompression aiheuttaman kolmoishermosäryn yhteydessä (12).

Yhdessä 900 TN-potilaan tutkimuksesta MS-tautia sairasti 2,4 % (13). Kanadalaisessa kaikkiaan 1882 MS- potilasta sisältävässä tutkimuksessa TN todettiin 1,9 %:lla potilaista (14). Tutkimusaineistossa TN alkoi keskimäärin 12 vuotta MS-diagnoosin jälkeen. Keskimääräinen sairastumisikä ei eronnut iästä, jolloin sairastutaan klassiseen kolmoishermosärkyyn. Japanilaisessa 74 MS-tautia sairastavaa potilasta käsittävässä tutkimuksessa (15)viideltä (6,8 %) löytyi pään magneettikuvista aivorungosta plakki trigeminustumakkeen seudusta ja näillä kaikilla potilailla oli sensorisia häiriöitä kasvoissa sekä osalla myös kolmoishermosärky. Saksalaisessa tutkimuksessa kolmoishermosärkyä sairasti 6,3 % kaikkiaan 491 MS-tautia sairastavasta potilaasta (16). Taustaväestössä kolmoishermosärlyn prevalenssi vaihtelee suuresti välillä 0,3%-0,03%(17, 18). Kolmoishermosärky on siis tutkimuksissa huomattavasti yleisempää MS-tautia sairastavilla.

Pienessä, 7 potilaan tutkimuksessa (19), jossa kaikilla oli MS-tauti sekä kolmoishermosärky, todettiin että kolmoishermosärlyn etiologia voi olla moninainen. Yhdellä potilaalla oli epidermoidituumori, viideltä löytyi vaskulaarinen kompressio ja vain yhdeltä MS-plakki. Sen sijaan 6 potilaan tutkimuksessa, jossa kaikilla oli MS-tauti sekä kolmoishermosärky, ei yhdelläkään näkynyt pään magneettitutkimuksessa vaskulaarista kompressiota vaan kaikilla löytyi MS-plakki viidennen aivohermon läheisyydestä. Huomattavasti suuremmassa, 1628 MS-potilasta käsittävässä tutkimuksessa kolmoishermosärkyä sairasti 1,7 % potilaista (20). Näistä valittiin 28 potilasta, joilla oli MS-tautiin liittyvä kolmoishermosärky. Nämä potilaat kuvattiin ja etsittiin trigeminustumakkeen demyelinaatioplakkeja. Trigeminstumakkeen alueelta löytyi kolmoishermosärlyn puoleinen demyelinaatioplakki 26 potilaalla. Plakin lisäksi neurovaskulaarinen kompressio löytyi 15/26 potilaalta oireiselta puolelta mutta ei keltään oireettomalla puolella.

## 2 Potilaat ja menetelmät

Tämä on yhden keskuksen, Helsingin yliopistollisen keskussairaalan (HYKS), retrospektiivinen tutkimus, joka pohjautuu StellarQ:n tuottamaan MS-rekisteriin

([www.neurorekisteri.fi](http://www.neurorekisteri.fi)). Tähän rekisteriin kerätään kaikki suomalaiset MS-tautia sairastavat potilaat, rekisteri on perustettu v. 2014. Keräsimme tätä tutkimusta varten kaikki HYKS:n alueen neurologian poliklinikoilla (Meilahti, Jorvi, Peijas) käyneet MS-tautia sairastavat potilaat vuosilta 2004-2017. Rekisteriä kerättäessä kävimme tarkasti läpi kaikki neurologiset sairaskertomusmerkinnät ja etsimme ne MS-potilaat, joilla oli diagnoosina G50.0 (kolmoishermosärky) tai muuten löytyi maininta kolmoishermosärkyyn tyypillisesti sopivasta oireesta. HYKS IT-tuesta saimme kaikkien HYKS:n neurologian poliklinikoilla vuosina 2004-2017 käyneiden potilaiden lukumäärän, joilla oli diagnoosina G50.0 (kolmoishermosärky).

Niiden potilaiden, joilla oli molemmat diagnoosit, MS-tauti ja kolmoishermosärky, sairaskertomusmerkinnöistä etsimme diagnoosipäivämäärät sekä MS-taudille että kolmoishermosärylle, lääkitykset molempiin sairauksiin ja mahdollisesti tehdyt toimenpiteet. Kokenut neuroradiologi (Goran Kurdo) kävi läpi kolmoishermosärlyn diagnoosiaikaan tai sen jälkeen tehdyt pään magneettikuvaukset (MK). Hän keskittyi käymään läpi aivorungon alueen, missä trigeminustumakkeet sijaitsevat, etsien MS-taudista johtuvia demyelinaatioplakeja.

Tilastollinen käsittely. Poissonin regressioanalyysillä laskettiin vuosittainen TN ilmaantuvuus sekä normaaliväestössä että MS-tautia sairastavilla. Lisäksi keski-ikä, seuranta-ajat ja keskihajonnat laskettiin. Analyysit tehtiin SPSS-ohjelmalla.

Tutkielman tekijä keräsi aineiston sekä analysoi tulokset. Samoin kirjoitin johdannon, potilaat ja menetelmät, tulokset, lääkitykset ja toimenpiteet sekä pohdinnan.

### 3 Tulokset

Vv. 2004-2017 HYKS:n neurologian poliklinikoilla oli seurannassa MS- diagnoosin saaneita kaikkiaan 2575 potilasta ja kolmoishermosärky-diagnoosin saaneita 2008 potilasta. Yhteensä 55 potilaalla oli molemmat diagnoosit. Käsitlemme jatkossa vain näitä 55 potilasta. Potilaista 41 (75 %) oli naisia, 14 (25 %) miehiä.



### 3.1 Kolmoishermosäryn ilmaantuvuus

Kolmoishermosäryn ilmaantuvuus MS-tautia sairastavilla potilailla oli 149/ 100 000 henkilövuotta (95 % LV 108-190/100 000 henkilövuotta). HYKS- alueella seuranta-aikana normaaliväestössä kolmoishermosäryn ilmaantuvuus oli 9,9/100 000 henkilövuotta (95 % LV 9,5-10,3/100 000 henkilövuotta.)

### 3.2 Ikä diagnoosihetkellä ja seuranta-ajat

Potilaat saivat MS-taudin diagnoosin keskimäärin 36,4-vuotiaana (vaihteluväli 22,1 - 64,7 v, keskihajonta 9,48 v). He saivat kolmoishermosäryn oireet keskimäärin 47,6-vuotiaana (vaihteluväli 25,6 - 71,8 v, keskihajonta 10,27 v). Tässä aineistossa MS-taudin keskimääräinen seuranta-aika oli 19 vuotta ja kolmoishermosäryn keskimääräinen seuranta-aika 9 vuotta. Kaikkiaan 8 potilasta (15 %) sai kolmoishermosäryn oireet ennen MS-taudin dgn:a. Tuolloin he saivat kolmoishermosäryn oireet keskimäärin 38,7-vuotiaana (keskihajonta 13,1 v). Tällöin kesti keskimäärin 3,86 vuotta (vaihteluväli 0,2 - 8,3v, keskihajonta 3,3 v) ennen MS-taudin diagnoosia.

Mikäli MS- taudin diagnoosi oli tullut ensin, kesti 13,8 vuotta (vaihteluväli 1,3-37,1 v, keskihajonta 9,6 v) ennen kuin potilas sai kolmoishermosäryn diagnoosin. Tällöin kolmoishermosäryn oireet ilmaantuivat 49,1-vuotiaana (keskihajonta 9,0 v)

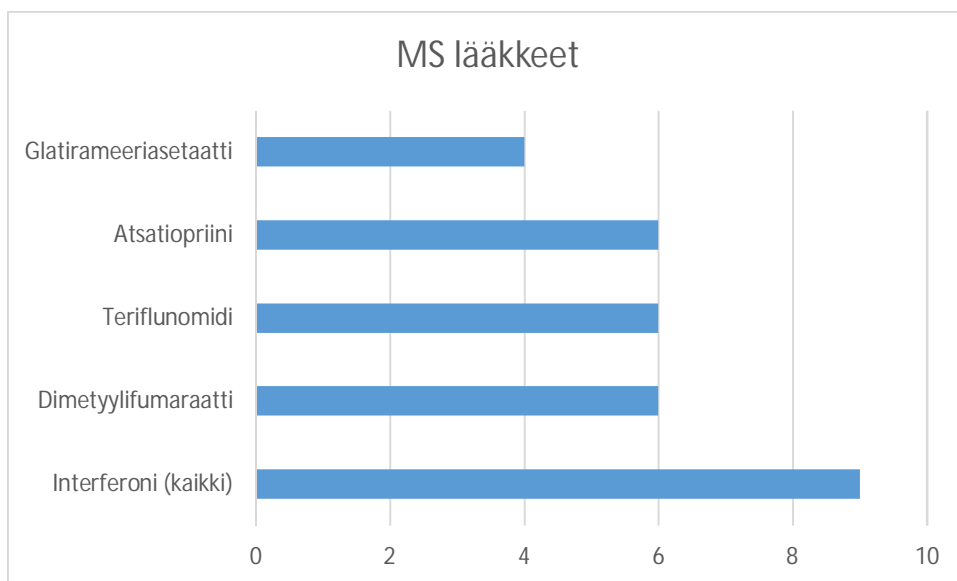
### 3.3 Magneettikuvaukset

MK oli tehty 41 potilaalle (75 %) keskimäärin 4.0 vuotta kolmoishermosäryn oireiden jälkeen. Heistä 24:llä (59 %) löytyi demyelinaatioalue aivorungosta. Demyelinaatio oli samalla puolella kolmoishermosäryn oireiden kanssa 17 potilaalla (71 %). Kolmoishermosäryn suhteen vastakkaiselta puolelta löytyi tulehduspesäke 7 potilaalla (29 %).

## 4 Lääkitykset ja toimenpiteet

### 4.1 Ms-taudin lääkkeet

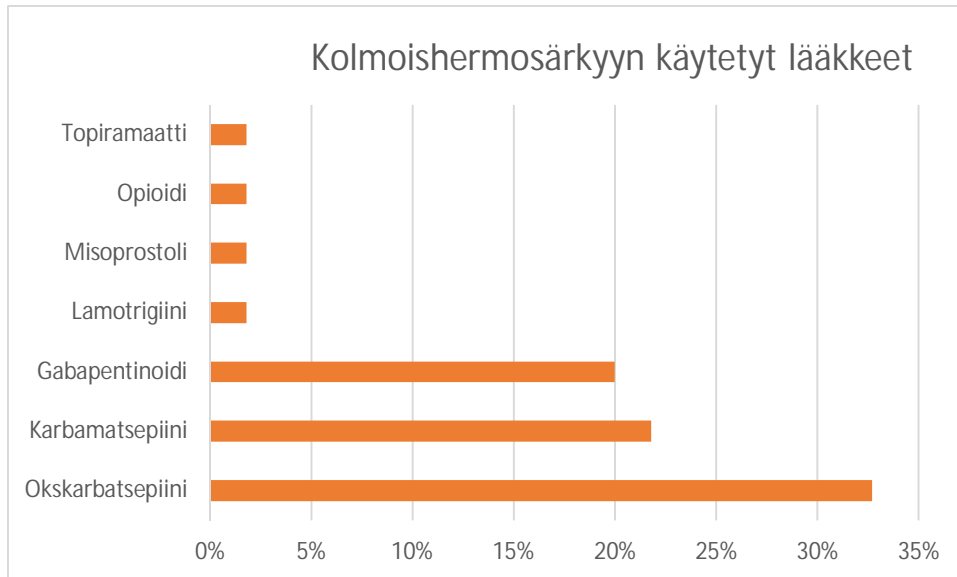
MS-taudin lääkitystä käytti 31 potilasta (64 %). Taulukossa 1 on esitetty potilaiden käyttämät lääkkeet.



Taulukko 1

### 4.2 Lääkitys kolmoishermosärkyyn ja toimenpiteet

Kaikkiaan 21 potilasta (38 %) ei käyttänyt lääkitystä kolmoishermosärkyyn, 23 (42 %) käytti yhtä lääkettä ja 11 (20 %) käytti vähintään kahta lääkettä. Taulukossa 2 on esitetty potilaiden kolmoishermosärkyyn käyttämät lääkkeet. Neurokirurgisista toimenpiteistä elektrokoagulaatio oli tehty 7 potilaalle (13 %) lääkityksen heikon vasteen vuoksi; 6 potilaalle se piti tehdä vähintään kahdesti. Yhdelle näistä potilaista oli tehty myös mikrovaskulaarinen dekompressio.



Taulukko 2

## 5 Johtopäätökset

Kolmoishermosärky on aineistomme mukaan noin 15 kertaa yleisempää MS-tautia sairastavilla kuin taustaväestössä, ilmaantuvuus oli MS-potilailla 149/100 000 henkilövuotta ja muutoin 9,9/ 100 000 henkilövuotta. Kolmoishermosärkyyn esiintyvyys MS-tautia sairastavassa populaatiossa oli 2,1 %, joka on linjassa aikaisempien tulosten kanssa (13, 14). MS-tautiin sairastuttiin keskimäärin 36-vuotiaana mikä on tyypillinen sairastumisikä (21). Samoin kolmoishermosärkyyn sairastuminen keskimäärin 48-vuotiaana vastaa aiempia havaintoja(6).

Niistä potilaista, joista oli käytettävissä aivojen MK, enemmistöllä eli 24:llä (59 %) todettiin MS-tautiin sopiva tulehduspesäke trigeminustumakeseudussa. Potilaista 17:lla (71 %:lla) muutos oli MK:ssa samalla puolella kuin kolmoishermosärkyoireet. Tämä siis vahvisti heillä ajatusta MK:ssa näkyvistä demyelinaatiomuutoksista kolmoishermosärkyyn aiheuttajana.

Tutkimuksen heikkoutena on, ettemme katsoneet niiden MS-potilaiden kuvia, joilla ei ollut kolmoishermosärkyä, joten emme pysty arvioimaan trigeminustumakkeen

oireettomien plakkien määrää. Myöskään kuvantamista ei tehty välittömästi kolmoishermosäryn oireiden alun jälkeen, vaan useita vuosiakin myöhemmin tavallisessa potilaan MS-hoitoavasteen seurannassa. Angiografiatutkimusten määrää emme kartoittaneet. Tutkimusaineisto kerättiin retrospektiivisesti ainoastaan yhden sairaanhoitopiirin alueelta sairaskertomusmerkinnöistä, vaikkakin potilasmäärä oli melko suuri.

Suurimmalle osalle potilaista yksi lääke oli riittävä kolmoishermosäryn oireiden hillitsemiseen ja iso osa, 21 potilasta (38 %) ei käyttänyt lääkitystä ollenkaan. Ainoastaan 20 % tarvitsi useampia lääkkeitä. Operatiivisesti hoidettiin vain 7 potilasta (13 %), joista mikrovaskulaarinen dekompressioleikkaus tehtiin vain yhdelle potilaalle. Vertailuna, tanskalaisessa 158 klassisen kolmoishermosäryn tutkimuksessa 25% potilaista oli operoitu TN vuoksi (22). Operatiiviseen hoitoon tuskin mennään kovin helposti MS-potilaiden suhteen, kun tiedossa on usein jo aiheuttavana pidetty tekijä ja kolmoishermosäryn lääkehoitokin onnistuu pääosin yhdellä lääkkeellä.

Tuloksemme osoittavat, että MS-tautipotilailla kolmoishermosärky on huomattavasti normaaliväestöä yleisempi oire. Mikäli MS-potilas saa kolmoishermosärkyoireen, on kuitenkin syytä pitää mielessä, että aivorungon MS-muutos ei aina aiheuta oireita, vaan mikrovaskulaarinen kompressio on myös mahdollinen. Tosin tähän ei tulostemme perusteella voi ottaa kantaa. MS-tautipotilaiden kolmoishermosäryn hoito ei poikkea normaalista hoidosta, ja hoito vaikuttaa onnistuvan melko yksinkertaisella lääkityksellä.

## Viitteet

1. Pirttisalo A, Soilu-Hänninen M, Sipilä JOT. Multiple sclerosis epidemiology in Finland: Regional differences and high incidence. *Acta Neurol Scand*. 2018 Nov 27,.
2. Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *Int MS J*. 2009 Sep;16(3):82-9.
3. Atula S, Sinkkonen ST, Saat R, Sairanen T, Atula T. Association of multiple sclerosis and sudden sensorineural hearing loss. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Jan-Dec;2:2055217316652155.

4. Olesen J, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Katsarava Z, Terwindt GM. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33(9):629-808.
5. Mizobuchi Y, Ohtani M, Satomi J, Fushimi K, Matsuda S, Nagahiro S. The Current Status of Microvascular Decompression for the Treatment of Trigeminal Neuralgia in Japan: An Analysis of 1619 Patients Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2018 Jan 15;;58(1):10-6.
6. Fallata A, Salter A, Tyry T, Cutter GR, Marrie RA. Trigeminal Neuralgia Commonly Precedes the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *International journal of MS care*. 2017 Sep;19(5):240-6.
7. Berger A. Eine statistik über 205 fälle von multiple sklerose. *Jahrbuch Psych u Neurol*. 1905.
8. Rushton JG, Olafson RA. Trigeminal Neuralgia Associated With Multiple Sclerosis: Report of 35 Cases. *Arch Neurol*. 1965 /10/01;13(4):383-6.
9. Harris W. Paroxysmal Trigeminal Neuralgia in Relation to Disseminated Sclerosis. *Br Med J*. 1950 -11-04;2(4687):1015-9.
10. Lazar ML, Kirkpatrick JB. Trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: demonstration of the plaque in an operative case. *Neurosurgery*. 1979 Dec;5(6):711-7.
11. Love S, Gradidge T, Coakham HB. Trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis: ultrastructural findings in trigeminal rhizotomy specimens. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2001 Jun;27(3):238-44.
12. Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological Findings Associated with Trigeminal Neuralgia Caused by Vascular Compression. *Neurosurgery*. 1994 /08/01;35(2):299-303.
13. Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand*. 1982 Mar;65(3):182-9.
14. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1294-6.
15. Nakashima I, Fujihara K, Kimpara T, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Linear pontine trigeminal root lesions in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging studies in 5 cases. *Arch Neurol*. 2001 Jan;58(1):101-4.

16. Putzki N, Pfromm A, Limmroth V, Yaldizli O, Tiettenborn B, Diener HC, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Feb;16(2):262-7.
17. Mueller D, Obermann M, Yoon M, Poitz F, Hansen N, Slomke M, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia*. 2011 Nov;31(15):1542-8.
18. El-Tallawy HN, Farghaly WM, Rageh TA, Shehata GA, Abdel Hakeem M N, Badry R, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in Al-Quseir city (Red sea Governorate), Egypt. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(9):1792-4.
19. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR, Whitehouse GH, Wells JC, Miles JB. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Sep;59(3):253-9.
20. Truini A, Prosperini L, Calistri V, Fiorelli M, Pozzilli C, Millefiorini E, et al. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 05 31;86(22):2094-9.
21. Liguori M, Marrosu MG, Pugliatti M, Giuliani F, De Robertis F, Cocco E, et al. Age at onset in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2000;21(8):S829.
22. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal Neuralgia – A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014 Nov;54(10):1574-82.